

A 34

①

Int. Cl.:

A 61 k, 9/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

②

Deutsche Kl.:

30 h, 9/02

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

**Offenlegungsschrift 2 332 484**

Aktenzeichen: P 23 32 484.7

Anmeldetag: 26. Juni 1973Offenlegungstag: 10. Januar 1974

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum:

26. Juni 1972

⑰

Land:

V. St. v. Amerika

⑱

Aktenzeichen:

266452

⑤4

Bezeichnung:

Lutschpastillen mit verzögerter Freigabe

⑥1

Zusatz zu: —

⑦2

Ausscheidung aus: —

⑦1

Anmelder:

Lowey, Hans, Mamaroneck, N.Y. (V.St.A.)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Reitstötter, J., Prof. Dipl.-Ing. Dipl.-Chem. Dr.phil. Dr.techn.;  
Bunte, W., Dr.-Ing.; Löscher, K.G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦2

Als Erfinder benannt:

Erfinder ist der Anmelder

DT 2332484

PATENTANWÄLTE

PROF. DR. DR. J. REITSTÖTTER  
DR.-ING. WOLFRAM BÜNTE  
DR. KARL GEORG LÖSCH

2332484

D-8000 MÜNCHEN 13, BAUERSTRASSE 22, POSTFACH 780 • FERNRUF (0811) 37 65 83 • TELEX 5215203 ISAR D

## PATENTANMELDUNG

München, den 26. Juni 1973  
M/12 681

Hans Lowey  
7, Deerfield Lane, Mamaroneck, New York, U.S.A.

---

### Lutschpastillen mit verzögerter Freigabe

---

Die vorliegende Erfindung betrifft Lutschpastillen und Tabletten mit gleichmäßigem, verlängertem Freigabesystem für ein Medikament oder einen aktiven Bestandteil, den sie enthalten, wobei die Lutschpastille oder Tablette aus einem Hydroxypropylmethylcelluloseträger besteht, gegebenenfalls mit einem Anteil Natriumcarboxymethylcellulose und gegebenenfalls mit einem kleinen Anteil bis zu 20 % Äthylcellulose, wobei das Trägermaterial für die Lutschpastillen unter geregelten Bedingungen hinsichtlich Temperatur, Feuchtigkeit und Zeit bearbeitet und dann mit einem aktiven Bestandteil komprimiert wird. Bei sublingualer

309882/1404

M/12 681

2

2332484

Verabreichung ergeben die komprimierten Lutschpastillen oder Tabletten eine langsame ständige Freigabe des aktiven Bestandteils auf transbuccalem oder transmucosalem Weg. Alternativ kann das Produkt in Form von Tabletten zum Schlucken oder von Suppositorien vorliegen, aber Sublingualpastillen sind die bevorzugte Ausführungsform.

Hydroxypropylmethylcellulose ist bekannt und im Handel als Methocel (Dow Chemical Co.) erhältlich und ein Spitzenmaterial, als Methocel 60 H.G.-50 Viskosität bekannt, wird erfindungsgemäß verwendet. Natriumcarboxymethylcellulose ist ebenfalls bekannt. Man war der Meinung, daß Methocel die wünschenswertesten Eigenschaften für die Herstellung komprimierter, lang haltender Pastillen fehlen und verwendete anstelle Magermilchtreckenpulver kombiniert mit einem Bindemittel, wie Guargummi (USA-Patentschrift 3 590,117). Carboxypolymethylen und Natriumcaseinat sind ebenfalls für den gleichen Zweck verwendet worden (USA-Patentschrift 3 594 467). Es ist auch bekannt, daß Sublingualpastillen und Tabletten, die zum Schlucken bestimmt sind, mit verschiedenen aktiven Bestandteilen und Trägern hergestellt werden, aber wenn eine verlängerte Wirkung gewünscht und eine gleichmäßige Freigaberate benötigt wird, wurde bis jetzt kein völlig zufriedenstellender Träger hergestellt, der ein zufriedenstellendes Freigabesystem hat, weshalb immer noch eine Lösung dieses Problems gesucht wird.

Erfindungsgemäß wurde nun gefunden, daß die Nachteile bekannter Produkte, die Methocel, wie in der USA-Patentschrift 3 594 467 beschrieben, enthalten, durch dessen spezielle Behandlung unter geregelten Temperatur-, Feuchtigkeits- und Zeitbedingungen überwunden werden können und so die wünschenswerten Eigenschaften von Methocel bei komprimierten Lutschpastillen oder Tabletten mit verlängerter Freigabe ausgenutzt werden können. Erfindungsgemäß wird daher Hydroxypropylmethylcellulose (die chemische Bezeichnung für Methocel)

M/12 681

2332484

3

speziellen Bearbeitungsbedingungen hinsichtlich Temperatur, Feuchtigkeit und Zeit unterworfen, wodurch ein modifiziertes Trägermaterial hergestellt wird, das ungefähr das gleiche oder, wie durch Lichtstreuungsphotometrie festgestellt, ein geringfügig niedrigeres Molekulargewicht hat, und das als höchst zufriedenstellend und einmalig befunden wurde, insofern als es mild, nicht-reizend, im wesentlichen neutral und anhaftend ist und eine stetige oder konstante Geschwindigkeit minimal wirksamer Freigabe eines darin aufgenommenen aktiven Bestandteils und eine erweichende und schützende Wirkung auf Gewebeverletzungen aufweist. Es ist somit nicht notwendig, auf andere Materialien auszuweichen, wie dies früher der Fall war.

Die bei der vorliegenden Erfindung als Ausgangsmaterial verwendete Hydroxypropylmethylcellulose ist bekannt als Methocel 60 H.G.-50 Viskosität, bei der es sich um eine Spitzenqualität handelt, die für pharmazeutische Produkte als am besten befunden worden ist. Diese Hydroxypropylmethylcellulose kann gegebenenfalls mit einem kleinen Anteil Natriumcarboxymethylcellulose, der bis zu etwa 15 % des Gewichts der Mischung betragen kann, kombiniert werden. Dies wird erreicht, indem diese beiden Materialien in Pulverform gemischt werden, bevor sie den nachfolgend beschriebenen Bearbeitungsstufen unterworfen werden. Alternativ können die erfindungsgemäß hergestellten Produkte vorteilhaft etwa 0 bis 20 % Äthylcellulose enthalten und die bevorzugteste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält alle drei Materialien. Diese Materialien werden gründlich gemischt und, wenn notwendig, gesiebt und dann mit der nachfolgend beschriebenen Ausrüstung unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen bearbeitet. Nachdem die Materialien in der beschriebenen Weise bearbeitet worden sind, wird ein aktiver Bestandteil in geeigneter Menge, um eine wirksame Dosierungseinheit pro Lutschpastille oder Tablette zu ergeben, darin

- 3 -

309882/1404

2332484

4

eingearbeitet. Bei dem aktiven Bestandteil kann es sich um jeden Typ an Material handeln, das durch die buccalen Gewebe des Mundes wirkt, um den aktiven Bestandteil direkt in den Blutstrom zu überführen, wodurch die gastrischen und intestinalen Flüssigkeiten umgangen werden, die oft auf viele Bestandteile eine ungünstige inaktivierende oder zerstörende Wirkung ausüben, wenn sie nicht speziell gegen derartige Flüssigkeiten geschützt werden, beispielsweise mittels eines enterischen Überzuges oder dergleichen. Repräsentative aktive Bestandteile sind herkömmliche Antacida, antiinflammatorische Steroide, vasodilatorische Mittel, Antihistamine, Laxative, Dekongestanzien, Vitamine und dergleichen. Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß die vorliegende Erfindung nicht auf Lutschtabletten beschränkt ist, sondern auch auf komprimierte Tabletten anwendbar ist, die dazu bestimmt sind, geschluckt zu werden und die trotzdem eine langsame und regelmäßige Freisetzung des aktiven Bestandteiles im allgemeinen Intestinaltrakt ergeben. Die Hydroxypropylmethylcellulose allein oder mit einem kleinen Anteil wie 5 bis 15 % Natriumcarboxymethylcellulose und mit 0 bis 20 % Äthylcellulose (alle Prozentangaben sind gewichtsbezogen) bildet einen sogenannten langwirkenden langsam auflösenden oralen Träger und dieser Träger ist solcher Natur, daß er eine schützende, lindernde und puffernde Wirkung auf Verletzungen im Mund oder an anderen Stellen im Körper ausübt und es dem aktiven Bestandteil ermöglicht, seine optimale Wirkung zu erreichen, sodaß die gesamte oder im wesentlichen gesamte Menge an vorhandenem aktivem Bestandteil vorteilhafterweise voll wirksam werden kann. Dieser unerwart. hohe Wirkungsgrad ist ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung.

Die Bearbeitung erfolgt, indem die Hydroxypropylmethylcellulose oder eine Mischung von Hydroxypropylmethylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose oder eine Mischung von beiden mit Äthylcellulose in eine Ofenkammer eingebracht wird, die eine Entleerungsöffnung aufweist, welche zu dieser Zeit geschlossen ist. Die Kammer weist eine Heizeinheit und ein Druckluftgebläse auf, das in dieser Stufe der Bearbeitung nicht in Betrieb

2332484

5

ist, da die Hitze und die Druckluft erst bei einer nachfolgenden Stufe Anwendung finden. Das zu bearbeitende Material wird in dünnen Schichten (nicht dicker als 1/4 Inch) auf Bleche der Ofenkammer gebracht, die mit wärmebeständigem Pergamentpapier ausgekleidet sind. Die Bleche werden in der Ofenkammer unter Verwendung alternierender Borde auf Gestellen angeordnet, wodurch ein vorbestimmter Abstand zwischen den Schichten an zu behandelndem Material geschaffen wird.

In die Ofenkammer wird dann eine Befeuchtungseinrichtung eingebracht, die mit einem Humidistat ausgerüstet ist, welcher eingestellt ist, um die Feuchtigkeit in der Ofenkammer bei 85 bis 90 % zu halten. Die Befeuchtungseinrichtung wird mit ausreichend destilliertem oder entionisiertem Wasser gefüllt, daß es für 24 bis 36 Stunden ausreicht. Die Befeuchtungseinrichtung wird dann in Betrieb gesetzt und die Ofenkammer wird geschlossen, wonach das Verfahren bei der Feuchtigkeit von 85 bis 90 % für mindestens 24 Stunden ablaufen gelassen wird. Diese Mindestzeit ist von kritischer Bedeutung und soll nicht wesentlich unterschritten werden, die Befeuchtung kann jedoch gewünschtenfalls für bis zu 36 Stunden oder auch länger fortgesetzt werden, wenngleich sich kein spezieller Vorteil ergibt, wenn 36 Stunden überschritten werden. Zu weit ausge dehnte Zeitspannen können lediglich unwirtschaftlich werden. Nach Ablauf der vorstehend geschilderten Mindestperiode von 24 Stunden wird die Befeuchtungseinrichtung aus der Ofenkammer entfernt, die Entleerungsöffnung wird durch Betätigung des üblichen Ventiles oder Verschlusses geöffnet und das Zwangsluftgebläse wird in Betrieb gebracht, wodurch Wärme mit einer kontrollierten Temperatur im Bereich von 43 bis 49°C (110 bis 120°F) zugeführt wird. Nach Ablauf von 12 Stunden wird der Feuchtigkeitsgehalt des behandelten Materials geprüft, indem eine Probe entnommen wird. Der Feuchtigkeitsgehalt darf nicht außerhalb des Bereiches von 2 bis 2 1/2 %, ausgedrückt als zum der Bearbeitung unterworfenen Material hinzugefügtes Gewicht, liegen. Dieser Gehalt an "hinzugefügter Feuchtigkeit"

- 5 -

309882/1404

ist 4 bis 4 1/2 % Feuchtigkeit äquivalent, wenn diese mit einer Standardfeuchtigkeitsbestimmungsvorrichtung bestimmt wird. Die vorstehend erwähnte Zeitspanne von 12 Stunden ist approximativ, da die Dauer dieser Zeitspanne etwas oberhalb oder unterhalb 12 Stunden variieren kann. In der Praxis wurde jedoch gefunden, daß diese Zeitspanne am besten etwa 12 Stunden beträgt. Die Erreichung des vorstehend spezifizierten zusätzlichen Feuchtigkeitsprozentsatzes ist wichtig und kritisch für den Erfolg der vorliegenden Erfindung.

Wenn der erforderliche Gehalt an hinzugefügter Feuchtigkeit erreicht ist, so wird bei der Bearbeitung von Hydroxypropylmethylcellulose allein das behandelte Material aus dem Ofen entfernt und durch ein Stahlsieb Nr. 2 geleitet, wobei ein Fitzpatrick Zerkleinerer verwendet wird, dessen Messer vorwärts gerichtet sind und der mit mittlerer Geschwindigkeit betrieben wird. Im Falle der Behandlung einer Mischung von Hydroxypropylmethylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose wird die Zerkleinerungsstufe weggelassen und die Wärme wird zugeführt; bis der Feuchtigkeitsgehalt zwischen 0,7 und 1,0 % liegt, bestimmt mittels der üblichen Feuchtigkeitsbestimmungsvorrichtung. Da das Material freifließend und pulverförmig ist, ist keine weitere Bearbeitung davon notwendig. Das gleiche gilt auch, wenn Äthylcellulose anwesend ist.

Bei der Herstellung von Tabletten oder Lutschpastillen, die eine oralverabreichbare buccal absorbierbare aktive Komponente wie eines der bekannten Antacida enthalten, wird beispielsweise das behandelte orale Trägermaterial mit dem Antacidum, wie Aluminiumhydroxydgel oder einem derartigen Gel mit Magnesiumtrisilikat, das ebenfalls in pulverform vorliegt, und etwaigen anderen notwendigen Bestandteilen, die bei der Tabletten- oder Lutschpastillenherstellung üblich sind, wie Magnesiumstearat, Lactose, Stärke und im allgemeinen Bindemitteln, Füllstoffen, gewünschtenfalls auflösenden Bestandteilen und dergleichen, gründlich gemischt. Die komplette Mischung - in einer Menge, die zur Herstellung einer Charge

2332484

7

von Tabletten oder Lutschpastillen, wie 50 bis 100 mg, jeweils eine wirksame Menge an aktiver Substanz, wird dann in herkömmlichen Tabletten, beispielsweise bei Drucken von 7 bis 13 kg pro  $\text{cm}^2$  quader, tablettierte, wobei aufgrund der Verwendung eines speziell arbeiteten Trägermaterials bei der Herstellung der Lutschpastillen und Tabletten ein Produkt erhalten wird, das eine vorbestimmte Reihe von Eigenschaften, wie verlängerte Freisetzung und ein verzögertes Freisetzungsverhalten, aufweist, so daß das Antacidum oder das andere medizinische Mittel oder Material für eine Zeitspanne von 1 bis 8 Stunden oder mehr in Abhängigkeit von der Härte der Tablette und der speziellen Trägermischung zur Verfügung steht. Auf diese Weise ist es möglich, Lutschpastillen oder Tabletten mit verzögerter oder langsamer Freisetzung in relativ einfacher wirtschaftlicher Weise herzustellen, was im Gegensatz zu den mühsameren und komplizierteren Arbeitsweisen und Materialien steht, die bisher vorgeschlagen oder angewendet wurden.

Bei der Durchführung der vorliegenden Erfindung kann die Befeuchtungseinrichtung Arvin Modell 50 H 42 (Sears-Roebuck) verwendet werden, die eine Kapazität von 37,9 Liter (10 gallons) sowie langsame und hohe Luftgeschwindigkeiten aufweist, wobei der Humidistat mit neun Einstellungen zur Feuchtigkeitskontrolle versehen ist. Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Bearbeitung kann der Humidistat auf die Stellung sieben eingestellt werden, wobei in der Ofenkammer pro 7100 Liter (250 cubic feet) Luft bei einer Temperatur von etwa  $24^{\circ}\text{C}$  ( $75^{\circ}\text{F}$ ) eine Luftfeuchtigkeit von 85 bis 90 % aufrechterhalten wird. Es wird betont, daß die vorliegende Erfindung nicht auf die Verwendung dieser speziellen Befeuchtungseinrichtung eingeschränkt ist.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung weiter erläutern, jedoch nicht beschränken.

- 7 -  
309882/1404

BAD ORIGINAL



2332484

Beispiel 1Linderndes und adsorbierendes Mittel

Eine lindernde und adsorbierende Lutschpastille wird aus den folgenden Bestandteilen in den folgenden relativen Mengen hergestellt:

| <u>Bestandteile</u>                        | <u>mg/Tablette</u> |
|--|--------------------|
| Methocel 60 HG. - 50 Viskosität            | 232                |
| Gastrisches Mucin                          | 25                 |
| Getrocknetes körniges Aluminiumhydroxydgel | 250                |
| Körniges Magnesiumtrisilikat               | 250                |
| Methylparaben U.S.P.                       | 0,8                |
| Propylparaben U.S.P.                       | 0,08               |
| Felcofix Kirschgeschmack Nr. 1265          | 16                 |
| Siliciumdioxidaerogel (Sylqid 244)         | 5                  |
| Carbowax 6000W                             | 6,81               |
| Stearinsäure                               | 8,0                |

Unter Verwendung der vorstehend angegebenen Bestandteile wird eine Charge von 793,69 g hergestellt, indem die Bestandteile 1 bis 4 gewogen, die Bestandteile 5 bis 10 gesiebt und alle Bestandteile 20 Minuten lang gemischt werden, wonach sie in einer Tablettiermaschine mit einer Öffnungsgröße von 1/2 Inch und einem Stößel von 1/2 Inch komprimiert werden, wobei Tabletten mit einem Durchschnittsgewicht von 0,794 g und einer Dicke von  $0,210 \pm 0,01$  Inch hergestellt werden. Die Härte der Tabletten beträgt 11 bis 13 kg/1 Square-inch.

2332484

Beispiel 2

9

Analgetisches Mittel

| <u>Bestandteile</u>                | <u>mg/Tablette</u> |
|------------------------------------|--------------------|
| Aspirinpulver U.S.P.               | 525,0              |
| Methocel 60 HG. - 50 Viskosität    | 325,5              |
| Glycin                             | 45,0               |
| Siliciumdioxidaerogel (Syloid 244) | 4,5                |

Die Bestandteile 1, 2 und 3 werden in einem Gefäß gemischt, in das der Bestandteil 4 nach Sieben zugegeben wird. Das Ganze wird 20 Minuten gemischt und in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise komprimiert. Jede Tablette wiegt 0,9 g.

Beispiel 3Antihistaminmittel

| <u>Bestandteile</u>                | <u>mg/Tablette</u> |
|------------------------------------|--------------------|
| Chlorpheniraminmaleat U.S.P.       | 12,60              |
| Methocel 60 HG. - 50 Viskosität    | 509,20             |
| Methylparaben U.S.P.               | 0,52               |
| Propylparaben U.S.P.               | 0,06               |
| Siliciumdioxidaerogel (Syloid 244) | 2,63               |

Bestandteil 2 wird in ein geeignetes Gefäß oder einen geeigneten Behälter gebracht und die Bestandteile 1, 3, 4 und 5 werden ausgewogen und nach Sieben zugesetzt. Das Ganze wird 20 Minuten lang gemischt, wonach auf einer Tablettiermaschine mit einer Öffnungsgröße von 7/16 Inch mit einem Stößel von 7/16 Inch tablettiert wird, wobei eine Tablettendicke von 0,250 ± 0,01 Inch und eine Tablettenhärte von 11 bis 13 kg/Squareinch erhalten wird. Jede Tablette wiegt 0,525 g.

2332484

10

Beispiel 4Appetitsättiger

| <u>Bestandteile</u>                | <u>mg/Tablette</u> |
|------------------------------------|--------------------|
| Methocel 60 HG. - 50 Viskosität    | 60,0               |
| Benzocain                          | 9,9                |
| Saccharin                          | 0,3                |
| Felcofix Pfefferminz               | 1,5                |
| Felcofix Kirschgeschmack Nr. 1265  | 2,5                |
| Carbowax 6000W                     | 0,4                |
| Siliciumdioxidaerogel (Syloid 244) | 0,4                |
| Methylparaben U.S.P.               | 0,075              |
| Propylparaben U.S.P.               | 0,0075             |

Bestandteile 1 wird in ein Gefäß aus rostfreiem Stahl wie in den vorherigen Beispielen eingebracht und die Bestandteile 2 bis 9 werden ausgewogen und gesiebt. Alle Bestandteile werden in dem Gefäß 20 Minuten lang gründlich gemischt, wonach sie auf einer Tablettenmaschine mit einer Öffnungsgröße von 7/32 Inch und einem Stößel von 7/32 Inch tablettiert werden. Die erhaltenen Tabletten haben eine Dicke von 0,110 Inch und eine Härte von 7 bis 10 kg/Squareinch. Jede Tablette wiegt 0,075 g.

Beispiel 5Laxativ

| <u>Bestandteile</u>                | <u>mg/Tablette</u> |
|------------------------------------|--------------------|
| Phenolphthalein U.S.P.             | 33,00              |
| Methocel 60 HG. - 50 Viskosität    | 513,64             |
| Methylparaben U.S.P.               | 0,55               |
| Propylparaben U.S.P.               | 0,06               |
| Siliciumdioxidaerogel (Syloid 244) | 2,75               |

30988271404

2332484

M

Die Bestandteile 1 und 2 werden in ein Gefäß aus rostfreiem Stahl gebracht, dem nach Sieben die Bestandteile 3 und 4 zugesetzt werden. Das Ganze wird 20 Minuten lang komprimiert und wie in Beispiel 3 komprimiert. Die Tabletten haben eine Dicke von 0,250 ± 0,01 Inch, die Härte ist 10 kg/Square Inch und wiegt 0,55 g.

Beispiel 6Laxativ

| <u>Bestandteile</u>                | <u>mg/Tablette</u> |
|------------------------------------|--------------------|
| Phenolphthalein U.S.P.             | 66,0               |
| Methocel 60 HG. - 50 Viskosität    | 480,64             |
| Methylparaben U.S.P.               | 0,55               |
| Propylparaben U.S.P.               | 0,06               |
| Siliciumdioxidaerogel (Syloid 244) | 2,75               |

Die Bearbeitung erfolgt gemäß Beispiel 5, es werden die gleichen Ergebnisse erhalten.

Beispiel 7Stemoblaten

| <u>Bestandteile</u>                | <u>mg/Tablette</u> |
|------------------------------------|--------------------|
| Cerelose (Dextrose, feine Granula) | 629,9              |
| Sorbit                             | 37,5               |
| Mannit                             | 37,5               |
| Körniges Natriumbicarbonat U.S.P.  | 15,0               |
| Ascorbinsäure                      | 15,0               |
| Siliciumdioxidaerogel (Syloid 244) | 2,75               |
| Pfefferminzöl U.S.P.               | 3,8                |
| Wintergrünöl U.S.P.                | 3,8                |

Die Bestandteile 1 bis 5 werden in ein Gefäß aus rostfreiem Stahl gebracht, die Bestandteile 7 und 8 werden auf Bestand-

309882/1404

BAD ORIGINAL

2332484

12

teil 6 adsorbiert und gesiebt und in das Gefäß aus rostfreiem Stahl eingebracht. Alle Bestandteile werden 20 Minuten lang gemischt und wie oben beschrieben komprimiert, mit der Ausnahme, daß die Tabletten in Oblatenform mit einer Dicke von  $0,175 \pm 0,01$  Inch mit einer Härte von 8 bis 10 kg/Squareinch vorliegen. Jede Tablette wiegt 0,75 g.

Beispiel 8Dekongestanz

| <u>Bestandteile</u>                | <u>mg/Tablette</u> |
|------------------------------------|--------------------|
| Cerelose (Dextrose, feine Granula) | 728,5              |
| Sorbit                             | 42,5               |
| Mannit                             | 42,5               |
| Stearinsäure                       | 17,2               |
| Menthol                            | 4,3                |
| Eukalyptusöl                       | 2,1                |
| Kampfer                            | 4,3                |
| Siliciumdioxidaerogel (Syloid 244) | 8,6                |

Die Bestandteile 1 bis 4 werden gesiebt und in einen Behälter aus rostfreiem Stahl eingebracht. Die Bestandteile 5, 6 und 7 werden verrieben, bis sie flüssig werden, dann werden sie auf Bestandteil 8 adsorbiert. Die Mischung wird in die anderen Bestandteile eingesiebt, die sich bereits in dem Behälter aus rostfreiem Stahl befinden, dann wird wie oben beschrieben gemischt und komprimiert. Die Tabletten haben eine Dicke von  $0,200 \pm 0,01$  Inch und eine Härte von 8 bis 10 kg/Squareinch. Jede Tablette wiegt 0,85 g.

309882/1404

2332484

Beispiel 9Vitaminpräparat

| <u>Bestandteile</u>                | <u>mg/Tablette</u> |
|------------------------------------|--------------------|
| Pulverförmige Ascorbinsäure U.S.P. | 105                |
| Methocel 60 HG. - 50 Viskosität    | 691                |
| Siliciumdioxidaerogel (Syloid 244) | 4                  |

Die Bestandteile 1 und 2 werden wie in den vorstehenden Beispielen ausgewogen und in einen Behälter aus rostfreiem Stahl gebracht, in den Bestandteil 3 nach Sieben eingebracht wird. Das Ganze wird 20 Minuten gemischt und wie oben beschrieben komprimiert. Die Tabletten haben eine Dicke von  $0,210 \pm 0,01$  Inch und eine Härte von 11 bis 13 kg/Squareinch. Jede Tablette wiegt 0,8 g.

Das Freisetungsverhalten des aktiven Bestandteils aus dem erfindungsgemäßen neuen lang andauernden oralen Träger kann gemäß dem speziellen Medikationstyp und der ins Auge gefaßten Verabreichungsweise variiert werden. Für eine Lutschpastille oder -tablette variiert das Freisetungsverhalten von etwa 1/4 bis 2 Stunden, was zumindest teilweise durch die Größe und das Ausmaß an Kompression geregelt wird, die bei der Bildung der Lutschpastille oder -tablette verwendet wird, da größere Tabletten länger brauchen und höhere Kompressionen eine langsamere Freisetzungsgeschwindigkeit ergeben. Für orale Tabletten, die geschluckt werden, beträgt die Freisetzungsgeschwindigkeit gewöhnlich 8 bis 10 Stunden. Dieser Sachverhalt ist durch Röntgenstrahlen mit Bariumsulfat bestätigt worden, um die Motilität und Auflösung im Intestinaltrakt zu zeigen. Für vaginale und rektale Suppositorien liegt das Freisetungsverhalten im Bereich von 12 bis 36 Stunden, wenngleich es natürlich, wenn angezeigt, auch kürzer sein kann. Durch Vorbestimmung der Größe der Lutschpastille oder -tablette und

30988271404

2332484

14

des Ausmaßes an Kompression, das bei der Formung aus dem Pulver angewendet wird, und durch Halten des Feuchtigkeitsgehalts des Endprodukts zwischen 0,7 und 1,0 % können vorbestimmte Freisetungsverhalten mit zuverlässiger und konstanter Charakteristik sichergestellt werden. Dies ist oft medizinisch sehr wichtig, insbesondere wenn Patienten mit Herzkrankheiten beispielsweise mit Nitroglycerin behandelt werden. Verwandte Probleme treten bei Kreislaufkrankheiten und anomalem Blutdruck auf. Die vorliegende Erfindung ist besonders wichtig für die Behandlung von Zuständen wie ulceriertem Gewebe oder Schleimhautverletzungen und anderen Zuständen, die in lokaler Hyperacidität oder Stoffwechselfunktionsstörungen im physiologischen System ihren Grund haben. Die vorliegende Erfindung ist deshalb sehr vielseitig und anpassungsfähig, wodurch sich ein weites Anwendungsgebiet ergibt.

Die vorstehenden Ausführungen und Beispiele sollen die vorliegende Erfindung lediglich erläutern, jedoch nicht beschränken, da viele aktive Bestandteile verschiedener Typen in dem erfindungsgemäßen neuen lang dauernden oralen Träger angewendet werden können, wenn sie durch das buccale Gewebe, den allgemeinen Intestinaltrakt und dergleichen absorbierbar sind. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch andere Dosierungsformen oder Anwendungsformen von Bestandteilen mit verzögerter Freisetzung, wie vaginale und rektale Suppositorien. Die Lutschpastillen und Tabletten wirken insbesondere auf orale, oropharyngeale und pharyngeale Gebiete. Die Gesamtdosierung wird durch übliche medizinische Überlegungen oder Anweisungen des Arztes bestimmt, wobei sowohl lokale als auch systemische Wirkung erzielbar ist, wenn ausreichend große Dosen an aktivem Mittel in die Lutschpastillen und Tabletten eingearbeitet werden.

2332484

M/12 681

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Geformtes und komprimiertes Mittel zum Überziehen, Schützen und Behandeln von Oberflächen von akuten und chronischen Verletzungen des Mundes und von systemischen Zuständen, gekennzeichnet durch ein Trägermaterial, das einen buccal adsorbierbaren aktiven Bestandteil eingearbeitet in Hydroxypropylmethylcellulose oder eine Mischung von Hydroxypropylmethylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose in komprimierter, temperatur- und feuchtigkeits-behandelter Pulverform enthält, mit einer lang dauernden langsamen Auflösungs geschwindigkeit, wobei sich ein verlängertes und regelmäßiges Freisetzungsverhalten ergibt.

2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 0 bis 20 Gew.-% Äthylcellulose enthält.

3. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es mit einem Druck von 7 bis 13 kg/6,45 cm<sup>2</sup> (1 Squareinch) in Form gepreßt ist.

4. Mittel gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der aktive Bestandteil transmucosal durch das buccale Gewebe des Mundes bei Anwendung in Form von Lutschpastillen oder -tabletten und durch andere Körpergewebe bei Anwendung in Form von Tabletten oder Suppositorien wirkt.

5. Mittel gemäß Anspruch 3 in Form einer sublingualen Lutschtablette, dadurch gekennzeichnet, daß der aktive Bestandteil ausgewählt ist unter gastrischem Mucin



2332484

16

(Magenschleimstoff), Aluminiumhydroxyd, Magnesiumtrisilikat, Nitroglycerin, Amylnitrit, l-Ascorbinsäure, Chlorpheniraminmaleat, Benzocain, Phenolphthalein und Dextrose oder Mischungen davon.

6. Komprimierte Lutschtablette gemäß Anspruch 5, da -  
durch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial und der aktive Bestandteil mindestens 80 bis 90 % des Gewichts ausmachen.

7. Mittel gemäß Anspruch 1 in Lutschtablettenform, da -  
durch gekennzeichnet, daß es eine wirksame Menge eines aktiven Bestandteils enthält, der regelmäßig und minimal über eine Zeitspanne freigesetzt wird, welche zu der Größe der Tablette und dem Ausmaß ihrer Komprimierung in Relation steht.

8. Mittel gemäß Anspruch 7, da durch gekennzeichnet, daß die Freisetzungszeit des aktiven Bestandteiles für sublinguale Anwendung im Bereich von 1/4 bis 2 Stunden liegt.

9. Verfahren zur Herstellung einer Pastille oder Tablette, die einen transmucosal aktiven Bestandteil enthält, der über eine vorbestimmte Zeitspanne wirksam ist, die von der Größe und dem Ausmaß der Kompression der Pastille oder Tablette abhängt, da durch gekennzeichnet, daß man eine Mischung von Hydroxypropylmethylcellulose und einem aktiven Bestandteil in Pulverform unter kontrollierten Temperatur-, Feuchtigkeits- und Zeitbedingungen behandelt und sie bei einem Druck von 7 bis 13 kg/6,45 cm<sup>2</sup> (1 Squareinch) komprimiert.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, da durch gekennzeichnet, daß Natriumcarboxymethylcellulose und 0 bis 20 Gew.-% Äthylcellulose mit der Hydroxypropylmethylcellulose gemischt sind.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**